

明 細 書

口腔用組成物

技術分野

- [0001] 本発明は、所要の処理時間が短く、かつ効率的に虫歯予防及び象牙質知覚過敏予防又は治療が可能な口腔用組成物に関する。

背景技術

- [0002] むし歯を予防する方法として、(1) 歯に耐酸性を与えることにより、歯を構成する成分を、むし歯の直接的原因になる酸に溶けにくくすること、(2) 歯への再石灰化作用を促進することにより、溶け出した歯の成分をより多く補うことが挙げられる。
- [0003] フッ化物は、歯の成分であるハイドロキシアパタイトをフルオロアパタイトに変え、酸に溶けにくくすることができると共に、ハイドロキシアパタイトの生成を促進することにより再石灰化を促進する効果が高いため、歯科の医療現場ではむし歯を予防するための処置としてフッ化物を歯に塗布する処置をしていた。この場合、最も一般的に用いられるフッ化物製剤は、リン酸酸性フッ素溶液(以下、APFという。)である。
- [0004] APFによる処置は、酸により歯の複分解を促進し歯に含まれるカルシウムを利用してフッ化カルシウムを形成させフッ素を取り込ませるという処理をしていたため、フッ化カルシウムを形成させるために時間がかかった。具体的には、APFをヒトの歯に塗布し、塗布された状態で4分間放置し、その後さらに30分以上の飲食を禁止することが必要であった。この場合、治療・処置を受ける者は、塗布後口を開けたまま4分間我慢する必要がある、さらに、APFは酸味が強くまずいので、前記処置を受ける患者に対して負担になる。特に、患者が小児である場合にはさらに負担増になる。
- [0005] 一方、歯周病罹患者の増加に伴い、歯の根元の象牙質が露出することにより、あついものや冷たいものを食べたときに、その刺激が直接歯髄の神経に伝わる象牙質知覚過敏が問題になっている。この象牙質知覚過敏の予防や治療には、象牙質にある象牙細管を閉塞させることにより、熱や酸などによる外部刺激の神経への伝達を遮断する必要がある。
- [0006] 象牙質知覚過敏予防及び治療処置として、5%フッ化ナトリウムを歯に塗布すること

が行われているが、この塗布処置も歯に含まれるカルシウム及び唾液中のカルシウムを利用して象牙細管の閉塞を行っていたため、フッ化カルシウムの形成に時間がかかって、象牙細管の閉塞効果が出るまでの時間が長い、もしくは処置による効果の持続性などが低いという問題点があった(非特許文献1)。

[0007] 特許文献1には、水溶性カルシウム塩を有する第1の別個の成分、リン酸塩、フッ素イオンを生ずる少なくとも1種の水溶性フッ化物塩を有する第2の別個の成分を含む歯のエナメル質の再鉱化用の製品が開示されている。しかしながら、特許文献1に記載の再鉱化用の製品は、「第1と第2の溶液を混合してから混合物を適用する…」(特許文献1第19頁第3～4行)ものである。

[0008] ここで、第1と第2液を混合してから混合物を歯に適用する場合は、第1の溶液である水溶性カルシウム塩と、第2の溶液であるリン酸塩、水溶性フッ化物塩とが混合されると、リン酸カルシウム塩(部分的にフッ素化されたものも含む)が形成されるものであるが、混合時に混合物中でリン酸カルシウム塩が形成してしまうため、歯の表面に選択的にリン酸カルシウム塩が形成しにくいという問題点があった。

特許文献1:特表平2001-523217号公報

非特許文献1:小林賢一ら訳「Tooth Wearと象牙質知覚過敏」医歯薬出版 2003年 p.357

[0009] 本発明は、下記の第1組成物(A)と第2組成物(B)とを有する口腔用組成物であって、前記第1組成物(A)及び前記第2組成物(B)は、交互に使用可能にそれぞれ離隔されて充填され、適用される歯の部位で混合される口腔用組成物である。

(A)フッ化物イオン供給化合物と、無機リン酸又はその塩とを含有する第1組成物

(B)有機酸カルシウム塩を含有する第2組成物(B)であって、前記有機酸カルシウム塩を構成する有機酸のpKaが3-11であり、複数のpKaを有する場合は少なくとも1つが3-11である。

発明の実施の形態

[0010] 本発明は、上記従来の問題を解決するために行われたものであり、数十秒間の処理で虫歯予防効果が高く、象牙質知覚過敏予防・治療効果にも優れた口腔用組成物及び処置法を提供する。

- [0011] 本発明に係る口腔用組成物を歯に適用することにより、短時間の処理で多くのフッ化物を効率的に歯に取り込ませることを可能にし、かつ、処理の際に生じるフッ化カルシウムやリン酸カルシウム粒子による象牙細管を閉塞する効果により、象牙質知覚過敏に対する高い防止効果を得ることができる。さらに、本発明に係る口腔用組成物が歯に第1組成物(A)を適用した後、第2組成物(B)を適用する場合に、第2組成物(B)の緩衝作用により、第1組成物(A)のpHを上昇させ、第1組成物(A)による酸味を低減することができ、口腔用組成物としての使用感が改善される。
- [0012] また、本発明は、前記第1組成物(A)の水溶液のpHを2-6にし、及び／又は前記第2組成物(B)の水溶液のpHを6-12にすることにより、フッ化物を短時間で効率的に取り込ませることを可能にした。それに加え、前記第1組成物(A)や歯に含まれるリン酸イオンを前記第2組成物(B)からのカルシウムによりリン酸カルシウムを形成させ、それを歯の表面に定着させることができる。同時に、フッ化カルシウムも歯の表面に定着する。
- [0013] 前記第1組成物(A)のpHを6以下にすると、ハイドロキシアパタイトとフッ化物とからフッ化カルシウムが形成される複分解反応が促進され、その結果、歯へのフッ素取り込み量が増加し、フッ化物はフッ化カルシウムとして歯に取り込まれる。一方、pHが2以下になるとフッ化カルシウムが溶解しフッ素取り込み量は低下する。そのため、本発明に係る第1組成物(A)のpHは2-6であることが望ましい。より好ましくは2.5-5.5であり、3-4.5がさらに好ましい。
- [0014] 一方、前記第2組成物(B)は、前記第1組成物(A)を中和させフッ化カルシウムやリン酸カルシウムの凝集、定着を促進させるものであるため、そのpHは中性からアルカリ性であることが望ましい。具体的には、pHが6-12で、より好ましくは7-12であり、8-11.5がさらに好ましい。なお、組成物のpHは、歯に適用する濃度でのpHであり、例えば組成物が粉体であり水に溶解させて使用する場合、溶解時のpHを意味する。
- [0015] 本発明に係る第1組成物(A)を歯に適用することにより、歯の表面にフッ化カルシウム及びリン酸カルシウムを形成させるために、フッ素イオン及びリン酸を供給することを可能にする。

- [0016] 本発明に係る第2組成物(B)を使うことにより、外部からカルシウムを供給することで、素早くフッ化カルシウムを形成させることを可能にし、その結果、短時間(数十秒間)で歯への処理が可能になり、歯の処理を受ける者(特に子供)への負担を大幅に軽減することができる。また、フッ化カルシウムとリン酸カルシウムを同時に形成させることにより、歯の耐酸性を向上させ、再石灰化を促進し、象牙細管閉塞効果を高めることができる。さらに本発明に係る第2組成物(B)は、緩衝作用を有しているため、本発明に係る第1組成物(A)のpHを上昇させることで、酸味が低減され、口腔用組成物の使用感が改善される。
- [0017] さらに、本発明は、前記第1組成物(A)と前記第2組成物(B)とを直接交互に歯に適用することで、第1組成物(A)と第2組成物(B)とを反応させる場を直接歯の表面にし、フッ化カルシウムやリン酸カルシウムの凝集が起きる部位を歯の表面に限定することにより、フッ化カルシウムやリン酸カルシウムの歯への取り込み効果を高めることができ、虫歯予防効果が高く、象牙質知覚過敏予防及び治療効果にも優れる。
- [0018] また、APF自身は、象牙質知覚過敏予防効果が認められていない。本発明に係る前記第1組成物(A)を前記第2組成物(B)と交互に歯に適用することにより、前記第1組成物(A)は、有機酸カルシウム塩を含んだ前記第2組成物(B)と協働して歯の表面に効率よくフッ化カルシウムやリン酸カルシウムを形成させ、高い虫歯予防効果のみならず、象牙質知覚過敏予防などに対する優れた効果をも得ることを可能にした。
- [0019] 次に、本発明による第1組成物(A)と第2組成物(B)との協働による歯の表面における効率のよいフッ化カルシウムやリン酸カルシウムの形成について具体的に説明する。適用される歯の部位において、歯の該当部位に十分量の第1組成物(A)を供給した後、過剰量の第2組成物(B)を該当する歯の部位に適用して供給した場合、前記第1組成物(A)のすべてが過剰に供給された第2組成物(B)と反応し切る。再び、歯の該当部位に十分量の第1組成物(A)を供給した場合に、残った前記第2組成物(B)のすべてが過剰に供給された第1組成物(A)と反応し切る。このようなサイクルの繰り返しにより、本発明は、第1組成物(A)と第2組成物(B)とを協働して歯の表面に効率よくフッ化カルシウムやリン酸カルシウムを形成させることを可能にした。
- [0020] 本発明に係るフッ化物イオン供給化合物としては、直接フッ化物イオンを供給可能

な塩で口腔内で使用可能な物質(換言すれば、フッ素イオンを直接供給しないモノフルオロホスフェイトは本発明のフッ化物イオン供給化合物に該当しない)であれば特に限定されず、例えば、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化アンモニウム、フッ化リチウムなどの無機性フッ化物、アミンフッ化物等の有機性フッ化物が挙げられ、中でも安全性、溶解性及び風味等の点からフッ化ナトリウム、フッ化スズ、フッ化リチウム、フッ化アンモニウムが好ましい。

- [0021] なお、モノフルオロホスフェイト(例えばモノフルオロリン酸ナトリウム、モノフルオロリン酸カリウム、モノフルオロリン酸アンモニウム等)は、前記フッ化物イオン供給化合物、有機酸カルシウム塩と併用することが可能である。

本発明に係る第1組成物(A)と第2組成物(B)によって生成されたフッ化カルシウム及びリン酸カルシウムにモノフルオロリン酸ナトリウム等が含まれると耐酸性がさらに向上する。本発明に係る第1組成物(A)及び／又は第2組成物(B)へのモノフルオロリン酸ナトリウム配合量は0.01-20質量%であり、好ましくは0.05-5質量%、特に好ましくは0.05-2質量%である。

- [0022] 本発明の第1組成物(A)におけるフッ素イオン濃度は、0.0025mol/L-1mol/Lが好ましい。より好ましくは0.025mol/L-0.5mol/Lで、特に0.05mol/L-0.5mol/Lが好ましい。

- [0023] 本発明に係る無機リン酸又はその塩としては、例えば、オルトリン酸カリウム、ナトリウムもしくはアンモニウムなどのオルトリン酸のアルカリ金属塩及びアンモニウム塩、リン酸一カリウム、リン酸二カリウム、リン酸三カリウム、リン酸一ナトリウム、リン酸二ナトリウム、リン酸三ナトリウム、ピロリン酸及びその塩(例えば、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸カリウム、ピロリン酸アンモニウム等)が挙げられる。本発明の第2組成物(B)における無機リン酸の濃度は0.005mol/L-3mol/Lが好ましく、より好ましくは0.05mol/L-1mol/L、特に0.1mol/L-0.5mol/Lが好ましい。

- [0024] 本発明に係る有機酸カルシウム塩を形成する有機酸のpKa(水溶液、25℃、イオン濃度 0mol d_m^{-3})は単一の場合3-11で、複数のpKaを有する場合は少なくとも1つが3-11である有機酸のカルシウム塩である。好ましくはpKaが6-10の有機酸のカルシウム塩である。具体的には、グリセロリン酸、グリセリルアルデヒド-3-リン酸、エ

リスコース-4-リン酸、リボース-5-リン酸、グルコース-1-リン酸、グルコース-6-リン酸、イノシトールモノリン酸、イノシトールヘキサリン酸、フルクトース-1-リン酸、フルクトース-6-リン酸、フルクトース-1, 6-ジリン酸、アスコルビン酸-2-リン酸、リン酸化マルトトリオース、リン酸化マルトテトラオース等のポリオールリン酸のカルシウム塩などがあげられる。

- [0025] 本発明に係る有機酸カルシウム塩としては、乳酸カルシウム、酢酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、安息香酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、ギ酸カルシウム、フマル酸カルシウム、酪酸カルシウム、イソ酪酸カルシウム、リンゴ酸カルシウム、マレイン酸カルシウム、プロピオン酸カルシウム等の水溶性有機酸カルシウム化合物が挙げられる。
- [0026] 本発明に係る第1組成物(A)は、液状、ペースト状、ゲル状であることが望ましい。また、本発明に係る第1組成物(A)に係るフッ化物イオン供給化合物と、無機リン酸又はその塩とのモル比(フッ化物イオン供給化合物/無機リン酸又はその塩)は0.1〜10が好ましい。
- [0027] 本発明に係る第2組成物(B)の状態は、カルシウムイオンを供給し、第1組成物(A)と速やかに交じり合うことができるものであれば特に限定はしないが、液状、ペースト状、ゲル状、粉状であることが望ましい。第2組成物(B)における有機酸カルシウム塩の含有量は、0.005mol/L〜1mol/Lが好ましく、0.01mol/L〜0.5mol/Lがより好ましく、0.02mol/L〜0.2mol/Lが特に好ましい。
- [0028] 本発明に係る第2組成物(B)は、粉の状態で使用することができ、また、実質的に水を含まない状態で担体に担持させることができる。例えば、前記担体に本発明に係る第2組成物(B)を粉の状態、担体に担持させ(例えば、付着又は混合など)、使用に際し水を担体に加えて用いることにより、作用部位(例えば、処置しようとする歯の表面)のカルシウム濃度と緩衝作用がより高く維持され、使い勝手をさらに向上させることができる。
- [0029] 第1組成物(A)又は第2組成物(B)が粉体である場合には、粉の含有量は担体の質量に対して0.1倍〜100倍であることが好ましく、より好ましくは0.2倍〜50倍で、特に0.2倍〜20倍が好ましい。

本発明に係る第1組成物(A)と第2組成物(B)は、両方ともに塗布剤、洗口液、ハミガキであっても良く、また、一方が洗口剤で他方がハミガキ剤であってもよく、一方が塗布剤で他方が洗口剤であってもよい。

[0030] 本発明において、第1組成物(A)のフッ化物イオン供給化合物と第2組成物(B)の有機酸カルシウム塩とのモル比(フッ化物イオン供給化合物/有機酸カルシウム塩)は、本発明の目的を達成することができるものであれば特に限定しないが、リン酸カルシウム及びフッ化カルシウムが効率良く生成される観点からは、0.02〜50が好ましく、より好ましくは0.05〜20であり、特に0.2〜5が好ましい。

[0031] 本発明に係る第1組成物(A)及び/又は本発明に係る第2組成物(B)の担体は、吸水性で、歯の表面に塗布のための強度を有するものであれば材質等は特に限定しない。より具体的には、紙、布(例えば、ガーゼなど)、不織布(例えば、極細繊維、天然繊維等からなるもの)、脱脂綿、スポンジ、多孔質フィルム等を挙げることができる。

前記多孔質フィルムとしては、セルロース、アセテート、ポリウレタン、多孔質合成ゴム、コラーゲンなどが挙げられる。

[0032] 本発明に係る第1組成物(A)と第2組成物(B)とを交互に歯に適用する歯を処理する方法として、具体的には、組成物が液体塗布剤の場合、第1組成物(A)を対象部位に塗布完了後5〜10秒経過した後、第2組成物(B)を対象部位に塗布し5〜10秒放置する。このようなサイクルを1回以上繰り返す。又は第2組成物(B)を対象部位に塗布した後5〜10秒経過後、第1組成物(A)を対象部位に塗布し5〜10秒放置するというように順序を逆にしてもよい。

[0033] また、第1組成物(A)が洗口剤で第2組成物(B)が歯磨剤である場合に、第1組成物(A)の洗口剤で30秒洗口した後、第2組成物(B)の歯磨剤で3分間ブラッシングする、このような処理を1回以上繰り返す。また、第2組成物(B)の歯磨剤で3分間ブラッシングした後、第1組成物(A)の洗口剤で30秒洗口するという順序で使用しても構わない。

[0034] 第1組成物(A)と第2組成物(B)ともに洗口剤の場合に、第1組成物(A)の洗口剤で30秒洗口した後、第2組成物(B)の洗口液で30秒洗口する、このような処理を1回

以上繰り返す。使用する順序は、第2組成物(B)を先、第1組成物(A)を後にしても構わない。第1組成物(A)が塗布剤で第2組成物(B)が粉体である場合に、第1組成物(A)の塗布剤をを対象部位に塗布完了後5〜10秒経過した後、第2組成物(B)の粉体をを対象部位に適用し5〜10秒放置する。このような処理を1回以上繰り返す。使用する順序は、第2組成物(B)を先、第1組成物(A)を後にしても構わない。

[0035] 1回の処理(1回以上のサイクル)で使用するフッ化物イオン供給化合物の量は、フッ素原子換算で0.1〜100mgが好ましく、より好ましくは1〜50mgであり、2〜30mgがさらに好ましい。また、1回の処理(1回以上のサイクル)で無機リン酸又はその塩の量は、リン原子換算で0.2〜1000mgが好ましく、より好ましくは1〜500mgであり、2〜200mgがさらに好ましい。また、1回の処理(1回以上のサイクル)で有機酸カルシウム塩の量は、カルシウム原子換算で0.2〜1000mgが好ましく、より好ましくは1〜500mgであり、2〜200mgがさらに好ましい。

[0036] 本発明の口腔用組成物には、前記成分の他、例えば発泡剤、発泡助剤、研磨剤、湿潤剤、粘結剤、増量剤、甘味剤、保存料、殺菌剤、薬効成分、粘着剤、顔料、色素、香料等を適宜含有させることができる。また、従来用いられた美白成分であるポリエチレングリコールなどの併用も制限されない。

本発明の口腔用組成物は、さらに、例えば溶液状、ゲル状、ペースト状といった剤形に調製され、歯磨き剤、液状歯磨き、洗口液等として用いることができる。

実施例

[0037] 実施例中の%は質量%を示す。

実施例1 歯科用処理剤1

A	フッ化ナトリウム	2%
	リン酸	1.6%
	精製水	バランス
	pH	3.6
B	グリセロリン酸カルシウム	3%
	モノフルオロリン酸ナトリウム	1%
	精製水	バランス
	pH	8.1

使用方法: A塗布後、Bを塗布する。

[0038] 実施例2 歯科用処理剤2

実施例中の%は質量%を示す。

実施例1 歯科用処理剤1

A	フッ化ナトリウム	2%
	リン酸	1.6%
	精製水	バランス
	pH	3.6
B	グリセロリン酸カルシウム	3%
	モノフルオロリン酸ナトリウム	1%
	精製水	バランス
	pH	8.1

使用方法: A塗布後、Bを塗布する。

A剤を塗布後、B剤を水に浸し塗布する

[0039] 実施例3 歯科用処理剤3(塗布と洗口)

実施例2 歯科用処理剤2

A	フッ化ナトリウム	2%
	リン酸	3%
	精製水	バランス
	pH	水酸化ナトリウムでpH4.0に調整
B	グリセロリン酸ナトリウム	50%
	キシリトール	20%
	グリセリン	10%
	モノフルオロリン酸ナトリウム	1%
	デキストリン	バランス

綿球に対し50%の重量になるよう混ぜ合わせる

A剤を塗布後、B剤を水に浸し塗布する

[0040]

実施例 4 歯磨剤と洗口液

A	フッ化ナトリウム	0.21%
	リン酸	0.5%
	キシリトール	10%
	ソルビット液 (70%)	40%
	ポリエチレングリコール 600	5%
	サッカリン	0.1%
	ラウリル硫酸ナトリウム	1%
	無水ケイ酸	15%
	カルボキシメチルセルロースナトリウム	1%
	香料	1%
	精製水	バランス
	水酸化ナトリウムで pH 5 に調整	
B	グリセロリン酸カルシウム	1%
	モノフルオロリン酸ナトリウム	0.14%
	キシリトール	10%
	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1%
	香料	0.1%
	精製水	バランス

A の歯磨剤でハミガキをした後、B 洗口液で洗口

[0041]

実施例 5 洗口液 2 種

A	フッ化ナトリウム	0.05%
	リン酸	0.2%
	ソルビット液 (70%)	10%
	ラウリル硫酸ナトリウム	0.2%
	香料	0.1%
	精製水	バランス
	水酸化ナトリウムで pH 4.5 に調整	
B	グリセリン酸カルシウム	1%
	モノフルオロリン酸ナトリウム	0.14%
	キシリトール	10%
	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1%
	香料	0.1%
	精製水	バランス
	pH	9.0

使用法：A 洗口液で洗口後、B 洗口液で洗口する。

[0042]

<比較例>

比較例 1 歯科用塗布剤（リン酸酸性フッ素液 APF）

成分	フッ化ナトリウム	2%
	リン酸	1.5%

比較例 2 象牙質知覚鈍麻剤

成分	フッ化ナトリウム	5%
----	----------	----

比較例 3 象牙質知覚過敏予防歯磨剤

有効成分	硝酸カリウム	5%
------	--------	----

[0043] 比較例 4

A フッ化ナトリウム	0. 2 1 %
キシリトール	1 0 %
ソルビット液 (7 0 %)	4 0 %
ポリエチレングリコール 6 0 0	5 %
サッカリン	0. 1 %
ラウリル硫酸ナトリウム	1 %
無水ケイ酸	1 5 %
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1 %
香料	1 %
精製水	バランス

[0044] <フッ素取り込み量の評価>

1. HAPペレットへのフッ素吸着量の定量

実施例1〜5はHAPペレット(10mm×10mm×2mm)を、それぞれ10mlの組成物Aで10秒間処理し、次に10mlの組成物Bで10秒間処理した。この処理を3回計1分行った。比較例1は10mlの液に4分間浸した。比較例2は、組成物を塗布した後1時間保持しその後除去した。比較例3,4はペレットを3分間歯磨き剤に漬けた。HAPペレット表面に吸着したフッ化物を塩酸で抽出し、HAPペレット表面に吸着したフッ素を、フッ素イオン電極(ionplus-Fluoride(ORION社製))を用い、イオンアナライザー(Expandable ionAnalyzer EA 940(ORION社製))を使用して定量した。

[0045] 2. 結果

その結果を表1に示した。実施例1〜3は、処理時間1分という短時間で、歯へのフッ素取り込み量が高い結果を得た。これに対し、比較例1(現在の技術)に示したように、実施例1〜3と同レベルのフッ素取り込みを得るのに4分間かかり、本発明における短時間のフッ素取り込み効果が実証された。実施例4、5は、1分間の処理で、それぞれ、0. 6, 0. 3($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)のフッ素取り込み量があったのに対し、一般的な歯磨き剤である比較例4の場合は、3分間の処理をしたにもかかわらず、0. 1($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)のフッ素取り込みしかできなかった、すなわち、本発明の実施例4、5は比較例4に対し、数倍のフッ素取り込み量を示した。

[0046] [表1]

	処理時間	フッ素取り込み量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例 1	1 分	5.2
実施例 2	1 分	5.8
実施例 3	1 分	4.9
実施例 4	1 分	0.6
実施例 5	1 分	0.3
比較例 1	4 分	4.2
比較例 2	1 時間	2.2
比較例 3	3 分	検出限度以下
比較例 4	3 分	0.1

[0047] <象牙質知覚過敏に対する有効性の評価>

1. 方法

24歳から64歳の象牙質知覚過敏を有する者100名を対象として評価を行った。被験者を20名ずつの5群に分け、それぞれ実施例1〜3を各液10秒ずつ3回の交互処理、比較例として虫歯予防に一般的に用いられているAPFを4分間処理(比較例1)、従来から広く象牙質知覚過敏の治療に用いられている5%フッ化ナトリウム製剤を塗布(比較例2)した。象牙質知覚過敏への有効性の評価は薬剤の適用直後と1週間後の2回行い、それぞれ、被検者の自覚症状の変化を調べた。

[0048] 2. 結果

表2に本発明による第1組成物(A)及び第2組成物(B)による交互処理した直後の結果及びその比較例の結果を示した。象牙質知覚過敏症状のある人が本発明の実施例1〜3による1分間の交互処理を受けたのち、ほとんどの人が象牙質知覚過敏症状を消失し、歯がしみなくなった(実施例1:20人中19人)。これに対し、比較例1の場合、4分間の処置を受けても、20人中15人が象牙質知覚過敏症状の改善が認められず、相変わらず、歯がしみるといった結果であった。なお、表1に示したとおり、比較例1の歯へのフッ素取り込み量は高いが、象牙質知覚過敏に対する改善効果は非常に低かった。

- [0049] また、象牙質知覚過敏症の治療に用いられている剤(非特許文献1)である比較例2の場合は、表2に示したように、20人中11人が象牙質知覚過敏症状を消失し、8人がしみる症状の改善が認められ、3人が象牙質知覚過敏症状の改善が認められなかった。この結果から、本発明にかかる実施例1〜3の象牙質知覚過敏に対する改善効果が高いことが実証された。
- [0050] また、比較例2の場合は、薬剤を塗布した後、少なくとも1時間薬剤が歯の表面に塗布された状態を保持する必要がある、治療を受ける患者の負担が大きい。これに対し、本発明は、処置のために必要な時間が1分で短く、患者への負担が大幅に軽減できたことが実証された。
- [0051] 表3に本発明に係る第1組成物(A)及び第2組成物(B)による交互処理した1週間後の結果及びその比較例の結果を示した。実施例1〜3の場合、象牙質知覚過敏が消失した状態を維持している人が、それぞれ、20人中10人、12人、12人であるのに対し、比較例2の場合は、象牙質知覚過敏が消失した状態を維持している人が3人しかいないという結果であった。また、象牙質知覚過敏症状がある人が、実施例1〜3の場合、それぞれ、20人中4、3、1人であったのに対し、比較例2の場合は、20人中7人であった。この結果から、本発明は象牙質知覚過敏に対する治療効果の維持にも優れた効果があったことがいえる。
- [0052] 実施例における本発明の第1組成物(A)及び第2組成物(B)による交互処理で、第1組成物(A)からはフッ化物イオン、リン酸が供給され、第2組成物(B)からは、カルシウムイオンが供給され、これらのイオンが、処理される歯の表面及び象牙細管内にフッ化カルシウムとリン酸カルシウム塩とが同時に形成されたため、処理時間が短くで高い効果が得られた。また、リン酸カルシウム塩とフッ化カルシウムを象牙細管内に共存させることにより、象牙質の再石灰化が促進され、象牙細管を閉塞させ、さらには歯の表面を改質し耐酸性を高める効果が得られる、象牙質知覚過敏の治療効果の持続性が得られた。これによって、象牙質知覚過敏の改善及び再発防止に対する効果が実証された。
- [0053] これに対し、比較例2ではフッ化物イオンのみが剤により供給され、カルシウムイオンは、歯の内部のものを利用してフッ化カルシウムが形成され、かつ、フッ化カルシウム

ムは溶解性が高いため、歯の処理に時間がかかるのみならず、治療効果の持続性も実施例に比較して劣っている。

[0054] [表2]

<処置直後の結果>

	症状の改善が認められなかった (人)	症状が緩和された (人)	症状が消失した (人)
実施例 1	0	1	19
実施例 2	0	2	18
実施例 3	0	1	19
比較例 1	15	5	0
比較例 2	1	8	11

[0055] [表3]

<処置 1 週後の結果>

	症状の改善が認められなかった (人)	症状が緩和された (人)	症状が消失した (人)
実施例 1	4	6	10
実施例 2	3	5	12
実施例 3	1	7	12
比較例 1	16	4	0
比較例 2	7	10	3

[0056] さらに、処置を行った後患者に使用感のアンケートをした結果、実施例はほとんど問題なかったのに対し、比較例1は酸味が強いため違和感を感じると答えた人が多かった(表4)。

[0057] [表4]

使用感の評価

	違和感はない	やや違和感がある	違和感がある
実施例 1	17	3	0
実施例 2	16	4	0
実施例 3	17	3	0
比較例 1	8	4	8
比較例 2	11	9	0

[0058] < 歯磨剤、洗口液の象牙質知覚過敏に対する有効性の評価 >

[0059] 24歳から64歳の象牙質知覚過敏を有する者80名を対象として評価を行った。被験者を20名ずつの4群に分け、実施例4の場合は、歯磨剤で3分間ブラッシング後、洗口液で30秒洗口し、これを1日2回行った。実施例5の場合は、洗口液A、Bで各10秒ずつ交互に3回繰り返すことを1日2回行った。比較例3の場合は、歯磨剤で3分間ブラッシングを1日2回行った。比較例4の場合は、歯磨剤で3分間ブラッシングを1日2回行った。1週間後にそれぞれ、被検者の自覚症状の変化を調べた。

[0060] その結果、表5に示したように、実施例では60%以上の痛みの消失が得られたのに対し、比較例では20%以下であった。

[0061] [表5]

< 1週間後 >

	症状の改善が認められなかった (人)	症状が緩和された (人)	症状が消失した (人)
実施例 4	1	7	12
実施例 5	2	4	14
比較例 3	10	6	4
比較例 4	8	9	3

[0062] 本発明に係る第1組成物(A)と第2組成物(B)とを交互に歯に適用することにより、短時間の処理で多くのフッ化物を効率的に歯に取り込ませることを可能にし、かつ、処理の際に生じるフッ化カルシウムやリン酸カルシウム粒子による象牙細管を閉塞する効果により、高い象牙質知覚過敏の防止効果を得ることができる。さらに、本発明

に係る口腔用組成物が歯に第1組成物(A)を適用した後、第2組成物(B)を適用する場合に、第2組成物(B)の緩衝作用により、第1組成物(A)のpHを上昇させ、第1組成物(A)による酸味を低減することができ、口腔用組成物としての使用感が改善される。

請求の範囲

- [1] 下記の第1組成物(A)と第2組成物(B)とを有する口腔用組成物であって、前記第1組成物(A)及び前記第2組成物(B)は、交互に使用可能にそれぞれ離隔されて充填され、適用される歯の部位で混合される口腔用組成物。
- (A)フッ化物イオン供給化合物と、無機リン酸又はその塩とを含有する第1組成物
- (B)有機酸カルシウム塩を含有する第2組成物であって、前記有機酸カルシウム塩を構成する有機酸のpKaが3-11であり、複数のpKaを有する場合は少なくとも1つが3-11である
- [2] 前記第1組成物(A)の水溶液のpHが2-6であり、及び／又は前記第2組成物(B)の水溶液のpHが6-12である請求項1に記載の口腔用組成物。
- [3] 前記無機リン酸が、オルトリン酸である請求項1又は2に記載の口腔用組成物。
- [4] 前記有機酸カルシウム塩が、ポリオールリン酸のカルシウム塩である請求項1乃至3のいずれか1項に記載の口腔用組成物。
- [5] 前記第1組成物(A)及び／又は第2組成物(B)には、モノフルオロホスフェイトをさらに含む請求項1乃至4のいずれか1項に記載の口腔用組成物。
- [6] 前記フッ化物イオン供給化合物と、無機リン酸又はその塩とのモル比(フッ化物イオン供給化合物／無機リン酸又はその塩)が0.1-10である請求項1乃至5のいずれか1項に記載の口腔用組成物。
- [7] 前記第2組成物(B)が粉体である請求項1乃至6のいずれか1項に記載の口腔用組成物。
- [8] 下記の第1組成物(A)と第2組成物(B)とを有し、該第1組成物(A)及び／又は第2組成物(B)が紙、布、不織布、脱脂綿、スポンジ及び多孔質フィルムから選ばれる担体に担持された歯の処理用製品であって、前記第1組成物(A)及び前記第2組成物(B)は、交互に使用可能にそれぞれ離隔されており、適用される歯の部位で混合される歯の処理用製品。
- (A)フッ化物イオン供給化合物と、無機リン酸又はその塩とを含有する第1組成物
- (B)有機酸カルシウム塩を含有する第2組成物であって、前記有機酸カルシウム塩を構成する有機酸のpKaが3-11であり、複数のpKaを有する場合は少なくとも1つ

が3-11である

- [9] 下記の第1組成物(A)と第2組成物(B)とを交互に歯に適用する歯を処理する方法。

(A)フッ化物イオン供給化合物と、無機リン酸又はその塩とを含有する第1組成物

(B)有機酸カルシウム塩を含有する第2組成物であつて、前記有機酸カルシウム塩を構成する有機酸のpKaが3-11であり、複数のpKaを有する場合は少なくとも1つが3-11である

- [10] 前記第1組成物(A)及び／又は前記第2組成物(B)が、紙、布、不織布、脱脂綿、スポンジ及び多孔質フィルムから選ばれる担体に担持されたものである請求項9に記載の処理方法。

- [11] 前記第1組成物(A)及び／又は前記第2組成物(B)を担持した前記担体に、歯に適用する直前に水を含ませる請求項10に記載の処理方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁷ A61K7/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁷ A61K6/00-033, 7/16-30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 49-94187 A (The Procter & Gamble Co.), 06 September, 1974 (06.09.74), Claims; page 3, upper left column, 5th line from the bottom to upper right column, line 6; page 3, lower left column, 3th line to 1st line from the bottom; page 4, lower right column, line 3 to page 5, upper left column, line 14; examples I to III, V, VI & GB 1452125 A & DE 2350548 A & FR 2202697 A	1, 3, 6, 9 1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
27 August, 2004 (27.08.04)

Date of mailing of the international search report
14 September, 2004 (14.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010014

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 5-255029 A (GC Corp.), 05 October, 1993 (05.10.93), Claims 1 to 5; Par. Nos. [0012] to [0016]; example 1; Par. No. [0021]; examples 45 to 55, tables 1, 2; example 59; Par. Nos. [0033] to [0036] (Family: none)	1, 3, 6, 8, 9 1-9
X Y	JP 2000-504037 A (Enamelon, Inc.), 04 April, 2000 (04.04.00), Claims 1, 12, 16; examples 12, 17 & WO 98/13012 A1 & EP 930867 A2 & US 6159448 A	1-3, 5, 6, 8, 9 1-9
X Y	JP 2001-500144 A (Smithkline Beecham Consumer Healthcare GmbH.), 09 January, 2001 (09.01.01), Claims 1, 3, 7, 12; page 4, lines 21 to 25; page 5, lines 21 to 23; page 6, lines 6 to 15; examples 4, 5 & WO 98/10736 A1 & EP 929287 A1 & US 6010684 A	1, 3, 5, 6, 8, 9 1-9
Y	JP 2002-505261 A (ITALMED S.N.C. DI GALLI G.E PACINI G.), 19 February, 2002 (19.02.02), Claims 1, 2, 11; Par. No. [0028]; examples 1.1 and 2 & WO 99/44570 A1 & EP 1058535 A1 & US 6689341 B2	1-9
Y	JP 4-217904 A (GC Corp.), 07 August, 1992 (07.08.92), Claims 1, 3 to 5; page 7, upper column; examples 1, 35; page 13, "effect of the invention" & GB 2239601 A & DE 4041946 A & FR 2656522 A & US 5234971 A	1-9
Y	JP 58-219107 A (The Procter & Gamble Co.), 20 December, 1983 (20.12.83), Page 5, lower left column, lines 8 to 15 & EP 89136 A2	1, 3, 4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K7/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K6/00-033、7/16-30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 49-94187 A (サ、プロクター、エンド、キヤンパ、カンパニー) 06.09.1974 特許請求の範囲、3頁左上欄下から5行〜右上欄6行、3頁左下欄下から3〜1行、4頁右下欄3行〜5頁左上欄14行、例I〜III、V及びVI	1、3、6、9
Y	& GB 1452125 A & DE 2350548 A & FR 2202697 A	1-9
X	JP 5-255029 A (株式会社ジューシー) 05.10.1993 請求項1〜5、段落[0012]〜[0016]、実施例1、段落[0021]、実施例45〜55(表1及び表2)、実施例59、段落[0033]〜[0036] (ファミリーなし)	1、3、6、8、9
Y		1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27.08.2004

国際調査報告の発送日

14.9.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4C

8829

電話番号 03-3581-1101 内線 3402

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000-504037 A (エナロン・インコーポレイテッド) 04.04.2000 請求項1、12、16、実施例12、17	1-3、5、6、 8、9
Y	& WO 98/13012 A1 & EP 930867 A1 & US 6159448 A	1-9
X	JP 2001-500144 A (スミタライン・ピーチャム・コンシューマー・ヘルスケア・ケア・リミテッド・パブリック・リミテッド・カンパニー) 09.01.2001 請求項1、3、7、12、4頁21~25行、 5頁21~23行、6頁6~15行、実施例4及び5	1、3、5、6、 8、9
Y	& WO 98/10736 A1 & EP 929287 A1 & US 6010684 A	1-9
Y	JP 2002-505261 A (イタルメット エス.エヌ.シー.ディ.ガリジー.エパッチニジー.) 19.02.2002 請求項1、2及び11、段落[0028]、実施例1.1及び2 & WO 99/44570 A1 & EP 1058535 A1 & US 6689341 B2	1-9
Y	JP 4-217904 A (株式会社ジーシー) 07.08.1992 請求項1、3~5、 7頁上欄、実施例1及び35、13頁[発明の効果]の項 & GB 2239601 A & DE 4041946 A & FR 2656522 A & US 5234971 A	1-9
Y	JP 58-219107 A (サ・ブ・ロクター・エント・キヤンパル・カンパニー) 20.12.1983 5頁左下欄8行~15行 & EP 89136 A2	1、3、4